

## ⑫ 公開特許公報 (A) 平1-249777

⑤Int.Cl.  
C 07 D 491/22  
// A 61 K 31/47

識別記号  
ADU

府内整理番号  
8413-4C  
7375-4C

④公開 平成1年(1989)10月5日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全3頁)

③発明の名称 新規なカンプトテシン誘導体及びその製造法

②特 願 昭63-73427  
②出 願 昭63(1988)3月29日

②発明者 長尾 善光 京都府宇治市五ヶ庄(無番地)

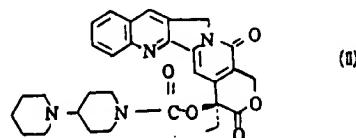
⑦出願人 株式会社ヤクルト本社 東京都港区東新橋1丁目1番19号

④代理人 弁理士 南 孝夫

## 明細書

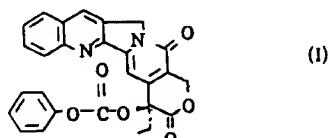
## 1. 発明の名称

新規なカンプトテシン誘導体及びその製造法



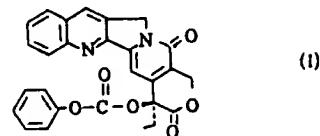
## 2. 特許請求の範囲

## 1) 構造式(I)



で示されるカンプトテシン誘導体。

2) カンプトテシンをフェニルクロル炭酸エステルで処理することを特徴とする構造式(I)

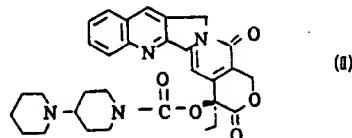


で示されるカンプトテシン誘導体の製造法。

## 3) 構造式(II)

で示されるカンプトテシン誘導体。

4) 20-O-フェノキシカルボニルカンプトテシンをビペリジノビペリジンで処理することを特徴とする構造式(II)



で示されるカンプトテシン誘導体の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は医薬もしくはその中間体として有用な20-O-フェノキシカルボニルカンプトテシンおよび20-O-(4-ビペリジノビペリジノ)

カルボニルカンプトテシンならびにそれらの製造法に関するものである。

## 〔背景技術〕

カンプトテシンは、落葉喬木喜樹(*campotheca acuminata*)等から抽出、単離されるアルカロイドで、強力な核酸合成阻害作用を有し、その作用は迅速かつ可逆性を示すことが特徴であり、既存の抗ガン剤と交叉耐性を示さないという独特な作用操作をもつ抗腫瘍性の物質で、マウスL1210白血病、ラットのウォーカー256肉腫などの実験移植ガンに対し強力な制ガン効果を示すことが認められているが、毒性作用を有するために、医薬品としての有用性があのづから制限されているのが現状である。

そこでこのカンプトテシンをその誘導体に変えることにより制ガン活性を保持しながら、毒性の低下を図る試みが従来なされて来た。しかしながら、カンプトテシンの各種有機溶剤に対する難溶性や、その構造中のヘテロ環に由来する親電子置換反応に対する抵抗性などの理由で、

誘導体に変換するにも、種々の障害があり、机上で企画するほどに新規な誘導体を得ることは容易でないのが実状である。

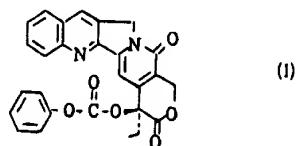
カンプトテシンの20位水酸基についての化学的修飾に関しては、単純なアシル化例えは、(アセチル化、ヘキサノイル化など)が知られている(例えは、*J.Amer.Chem.Soc.*, 88, 3888 (1966), *Phytochemistry*, 18, 1085(1979)参照)。このようにして得られた修飾体には、制ガン活性は見られない。また、種々の立体障害を有するアシル基、もしくは、官能基を有するアシル基は、通常の反応操作では導入することが困難であり、従来、この20位水酸基の化学的修飾による生理活性や物理的性質の改善の試みは行うことができない状況にあつた。

## 〔発明の概要〕

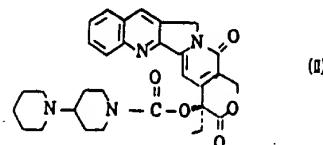
本発明者は、カンプトテシンを適当な塩基物質、例えはビリジンの存在下、フェニルクロル炭酸エステルと反応させることにより、その20位水酸基の化学的修飾に関して有用な中間体で

ある20位フェニル炭酸エステル誘導体を合成することに成功し、更に、この20位フェニル炭酸エステル誘導体にビペリジノビペリジンを反応させることにより、20位カルバメート誘導体を合成することに成功した。

すなわち、本発明は、新規な化学物質として、構造式(I)



で示されるカンプトテシン誘導体および構造式(II)



で示されるカンプトテシン誘導体を提供するものであり、さらに、これら新規物質の製造法を

提供するものである。

本発明に係る前記式(I)であらわされる20-O-フェノキシカルボニルカンプトテシンは、その20位水酸基の化学的修飾のための中間体として有用である。

また、本発明に係る前記式(II)であらわされる20-O-(4-ビペリジノビペリジノ)カルボニルカンプトテシンは水に対する溶解性の改善された誘導体である。20位水酸基は、カンプトテシンの基本骨格の一部であり、この部分を効率的に化学的に修飾する方法を確立した本発明は、多くの有望な既存の誘導体にも適用が可能である。

以下に実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明は、かかる実施例に特定されるものではない。

## 実施例1 20-O-フェノキシカルボニルカンプトテシン

カンプトテシン(1mmol)のジクロルメタン溶液(20ml)にビリジン(8mmol)とフェニルクロ

ル炭酸エステル (8mmol) を 0°C で加え、その後室温で 5 時間攪拌する。反応混合物を飽和食塩水で洗い、乾燥した後、減圧下に乾固する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-塩化メチレン、1:1) で精製することにより、標記化合物の粉末を収率 96% で得る。m.p. 240°C

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.05 (3H, t, J=0.5Hz), 2.3 (2H, m), 5.28 (2H, s), 5.4 & 5.68 (2H, two doublets, J=0.5Hz), 7.15 (3H, m), 7.3 (3H, m), 7.68 (1H, t, J=0.5Hz), 7.85 (1H, t, J=0.5Hz), 7.95 (1H, d, J=0.5Hz), 8.25 (1H, d, J=0.5Hz), 8.4 (1H, s)。

IR (CHCl<sub>3</sub>, Cm<sup>-1</sup>) : 1760, 1685, 1620

MS : 468 (M<sup>+</sup>, C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>)。

#### 実施例 2 20-O-(4-ビペリジノ)ビペリジノカルボニルカンプトテシン

実施例 1 で得た 20-O-フエノキシカルボニルカンプトテシン (0.7mmol) とビペリジノビペリジン (0.01mol) を塩化メチレン中 (22ml)、

室温で 24 時間攪拌する。反応混合物を飽和食塩水で洗い、乾燥した後、減圧下に乾固し、残留物をフラクシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン-メタノール、4.5:0.5) で精製することにより標記化合物を固体として収率 68% で得る。m.p. 105°C

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.9 (3H, t, J=0.5Hz), 1.5 (6H, unresolved multiplet), 1.75 (5H, unresolved multiplet), 2.15 (2H, m), 2.7 (8H, unresolved multiplet), 5.25 (2H, m), 5.35 & 5.65 (2H, two doublet, J=1Hz), 7.25 (2H, s), 7.65 (1H, t, J=0.5Hz), 7.8 (1H, t, J=0.5Hz), 7.9 (1H, d, J=0.5Hz), 8.15 (1H, d, J=0.5Hz), 8.38 (1H, s)。

IR (CHCl<sub>3</sub>, Cm<sup>-1</sup>) : 1760, 1710, 1620

MS : 542 (M<sup>+</sup>, C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>)。

特許出願人 株式会社・ヤクルト本社

代理人 弁理士 南 孝夫